

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



RESEARCH

PRODUCTS

INSIDE DELPHI

[Log On](#) [Work File](#) [Saved Searches](#)
[My Account](#) | [Products](#)
[Search:](#) Quick/Number Boolean Advanced Derived

## The Delphion Integrated View

[Buy Now:](#)  [PDF](#) | [More choices...](#)
[Tools:](#) Add to Work File:  [Create new Work File](#)
View: [INPADOC](#) | Jump to: [Top](#)
 Go to: [Derwent](#)
 Ema

**>Title: JP10203996A2: THERAPEUTIC COMPOSITION FOR GASTROINTESTINAL DUCT INFLAMMATION AND ITS PRODUCTION**

Derwent Title: Nutritional composition treats inflammation of gastro-intestinal tract - comprising casein rich in TGF-beta 2, lipid and carbohydrate source  
[\[Derwent Record\]](#)

Country: JP Japan

Kind: A

Inventor: ARNAUD-BATTANDIER FRANCK;  
JAUSSAN VERONIQUE;  
GRASSET ETIENNE;

Assignee: SOC PROD NESTLE SA  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

Published / Filed: 1998-08-04 / 1998-01-14

Application Number: JP1998000005853

IPC Code: A61K 38/17; A61K 31/23; A61K 31/70; A61K 38/00;

Priority Number: 1997-01-14 EP1997000200096

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an enteric nutritional supplementary composition effective in treatment and prevention of inflammatory diseases of the gastrointestinal duct, e.g. Crohn's disease.

SOLUTION: This composition comprises (a) casein rich in TGF- $\beta$ 2, (b) a lipid source which supplies approximately 35 to 50% of energy, and (c) a carbohydrate source. One of the preferred embodiments of the composition is as follows: the casein contains 1.2 to 2.0  $\mu$ g/g of TGF- $\beta$ 2, or 10 to 40  $\mu$ g of TGF- $\beta$ 2 is present in 100g of the composition. The lipid source is composed of a mixture of 20wt.% or less of medium-chain triglyceride and long-chain triglyceride, and contains polyunsaturated essential fatty acids which supply 10% or less of the lipid energy. The composition has an energy content in a range from 800 to 1200kcal/l, of which 10 to 14.5% is supplied by the casein.

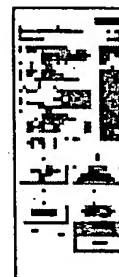
COPYRIGHT: (C)1998,JPO

INPADOC Legal Status: None [Buy Now: Family Legal Status Report](#)

Designated Country: AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

[Show 6 known family members](#)

Other Abstract: CHEMABS 129(10)122009N DERABS C98-364502



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-203996

(43)公開日 平成10年(1998)8月4日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 6 1 K 38/17  
31/23  
31/70  
38/00

識別記号  
ACJ  
ABE  
ADD

F I  
A 6 1 K 37/16  
31/23  
31/70  
37/02

審査請求 未請求 請求項の数10 O.L (全 10 頁)

(21)出願番号 特願平10-5853  
(22)出願日 平成10年(1998)1月14日  
(31)優先権主張番号 97200096 2  
(32)優先日 1997年1月14日  
(33)優先権主張国 ヨーロッパ特許庁 (EP)

(71)出願人 590002013  
ソシエテ デ プロデュイ ネツスル ソ  
シエテ アノニム  
スイス国ブペイ, ピー オー ポツクス  
353  
(72)発明者 フランク アルノー - バタンディエ  
フランス国 ル シエスネイ, スカール  
デ フュラン, 3  
(72)発明者 ペロニク ジョサン  
フランス国モルジュ, リュ ルイ ド サ  
ボワ, 82  
(74)代理人 弁理士 浅村 哲 (外3名)

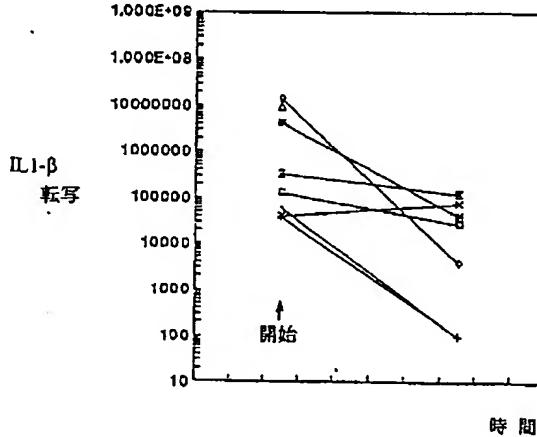
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 炎症状態にある胃腸管の治療用組成物とその方法

(57)【要約】

【課題】 胃腸管の炎症疾患、例えばクローン病の治療または予防に効果のある腸溶性の栄養補給組成物を提供する。

【解決手段】 本発明は、上記組成物が、i) TGF- $\beta$  2を豊富に含むカゼイン；ii) 約35%～約50%のエネルギーを供給する脂質源；およびiii)炭水化物源からなる。本発明の組成物の好ましい態様を示すと次の通りである。すなわち、カゼインは、その1g当たり1.2～2.0  $\mu$ gのTGF- $\beta$  2を含有し、組成物100g当たりで10～40  $\mu$ gのTGF- $\beta$  2を含有する。脂質源は、20重量%以下の中鎖トリグリセライドと長鎖トリグリセライドの混合物からなり、脂質エネルギーの10%以下のポリ不飽和必須脂肪酸を含む。組成物のエネルギー含量は800～1200kcal/lの範囲にあり、組成物のエネルギーの10～14.5%をカゼインが供給する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 i) TGF- $\beta$  2を豊富に含むカゼイン； ii) 約35%～約50%のエネルギーを供給する脂質源；およびiii)炭水化物源を含み、炎症状態にある胃腸管を治療または予防する腸溶性の栄養補給組成物。

【請求項2】 カゼインは組成物のエネルギーの約10%～約14.5%を供給する請求項1記載の組成物。

【請求項3】 カゼインはその1g当たり約1.2μg～約2.0μgのTGF- $\beta$  2を含有する請求項1または2記載の組成物。

【請求項4】 組成物100g当たり乾燥基準で約10μg～約40μgのTGF- $\beta$  2を含有する請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

【請求項5】 脂質源は中鎖と長鎖のトリグリセライド混合物からなり、中鎖トリグリセライドは少なくとも約20重量%の脂質源を供する請求項1～4のいずれかに記載の組成物。

【請求項6】 脂質源は、脂質エネルギーの約10%以下の高度不飽和必須脂肪酸を含む請求項5記載の組成物。

【請求項7】 脂質源は約38%～約45%のエネルギーを供給する請求項1～6のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】 約300mg/1～約600mg/1のナトリウムを含有する請求項1～7のいずれかに記載の組成物。

【請求項9】 約800kcal/1～約1200kcal/1のエネルギー含量を有する請求項1～8のいずれかに記載の組成物。

【請求項10】 炎症状態にある胃腸管の治療または予防に用いられる腸溶性の栄養補給組成物の調製に、TGF- $\beta$  2を豊富に含むカゼインおよび脂質源を使用する方法であって、該組成物がi) TGF- $\beta$  2を豊富に含むカゼイン； ii) 約35%～約50%のエネルギーを供給する量の脂質源；およびiii)炭水化物源からなる上記使用方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、胃腸管の炎症疾患、例えばクローン(Crohn)病の治療または予防に使用される腸溶性の栄養補給組成物に関する。本発明はまた、胃腸管の炎症疾患の治療または予防方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】胃腸管の炎症疾患は、耐え難い不快感や、腹痛、下痢の症状をしばしば引き起こす。さらに、これらの疾患に罹った者は栄養を摂る能力がしばしば低下する。このことは特に子供にとって重大な問題であり、発育が止またり、体重増加が貧弱なものとなる。これらの疾患の例としては、クローン病、潰瘍性大腸炎、エイズ等のある種の免疫不全症がある。これらの疾患のうち、クローン病は特に煩わしい。この病気は激し

い腹痛を伴い、栄養上の問題が生じる。また、症状が治療後に再発する頻度が高い。例えば、子供においては、クローン病は症状が慢性的にぶり返す経過を辿り、結局は50%までの患者が手術を必要とする(Davies, G等；1990；Br.J.Surg.；77：81～94)。

【0003】コルチコステロイド療法を用いるクローン病の治療は、症状を緩和することが分かっており、しばしば利用される治療法の1つである。しかし、コルチコステロイド療法は、特に子供においては逆に成長に悪影響を与えるという望ましくない副作用がある。また、クローン病の治療にサイクロスボリンが試みられてきたが、サイクロスボリンの副作用は特に深刻である。すなわち、腎臓機能の面で問題があり、更に免疫反応が低下するという問題がある。

【0004】したがって、クローン病の治療または予防には栄養学的療法の利用にかなりの興味が注がれてきた。特に、セミエレメント調剤のフレキシカル(Flexical<sup>TM</sup> : Mead Johnson)は、ステロイドの1種であるブレドニゾロンと同等の効果が示された(Sanderson等；1987；Arch.Dis.Child.；51：123～7)。この報告が刊行されてからは、フレキシカルや他の同様のセミエレメント調剤がクローン病の主要な療法としてしばしば使用されてきた。しかし、加水分解された蛋白質に基づくセミエレメント調剤は、比較的高価であり、かつしばしば嗜好性の問題が生じる。このため使用が制限されてきた。

【0005】それ故に、クローン病の栄養学的療法に全蛋白質の使用が試みられた。しかし、全般的にみて治療が成功裡に行われた訳ではない(Giafer等；1990；Lancet；335：816～9)。調剤の有効性を改善するためには、最近では調剤に使用される蛋白質の種類に焦点を当てる努力がなされてきた。例えば、米国特許第5,461,033号明細書には、牛乳から分離され、かつTGF- $\beta$  2を含有する酸カゼイン成分をクローン病の治療に用いる旨が記載されている。この特許に報告されたデータはインビトロの実験結果に基づくものであり、クローン病の治療に用いられる栄養学的調剤について明確な記載はなされてない。しかし、ビーティー等(1994；Alement.Pharmacol.Ther.；8：1～6)は、小腸クローン病を患った7人の子供の治療に際し、幼児用調剤に酸カゼイン成分を用いたことを報告している。調剤のエネルギー含量は700Kcal/1であり、浸透圧は150mOsm/1、蛋白質含量はエネルギーの15%、脂質含量はエネルギーの31%、そして炭水化物含量はエネルギーの54%であった。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】その研究は対照を伴わない叙述的な観察ではあるが、結果は非常に有望であった。全ての子供は治療の8週間後に有意義な改善がみられた。C反応性蛋白質は正常値に戻り、血漿アルブミン

が増加し、子供の体重は増加した。更に、回腸の生体組織片検査によれば、7人のうち6人の子供は粘膜の炎症が軽減し、この6人のうちの2人の子供が完全に治癒したことを示した。しかし、酸カゼイン成分は別にして、腸溶性の調剤は幼児用調剤であって、具体的に胃腸管が炎症状態にある患者を目標とするものではなかった。以上のことからみて、全蛋白質に基づき、胃腸管が炎症状態にある患者を目標とし、かつ胃腸管の炎症疾患の治療または予防に効果のある腸溶性の組成物が必要とされる。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】したがって、本発明は、i) TGF- $\beta$ 2を豊富に含むカゼイン；ii) 約35%～約50%のエネルギーを供給する脂質源；およびiii) 炭水化物源からなり、炎症状態にある胃腸管を治療または予防する腸溶性の栄養補給組成物を提供することにある。

【0008】上記組成物は嗜好性が非常に良好であることが判明し、患者は経鼻胃経路を経由することなく組成物を服用することができる。また、組成物は炎症の阻害性主要経路に驚くほど効果がある。そのため、本発明の組成物は、炎症状態にある胃腸管の治療または予防に有意義な進歩が図られるものである。

【0009】カゼインは、組成物のエネルギーの約10%～約14.5%を供するのがよく、さらに望ましくは約14%を供する。さらに、カゼイン1g当たり少なくとも約1.0μgのTGF- $\beta$ 2を含有するのが好ましく、約1.2μg～約2.0μgのTGF- $\beta$ 2を含有することがより好ましい。例えば、カゼインはその1g当たり約1.4μg～約1.8μgのTGF- $\beta$ 2を含有する。腸溶性の栄養補給組成物は、好ましくは組成物100g当たり乾燥基準で約10μg～約40μgのTGF- $\beta$ 2を含有する。より好ましくは、腸溶性の栄養補給組成物はその100g当たり乾燥基準で約20μg～約35μgのTGF- $\beta$ 2を含有する。

【0010】脂質源は好ましくは中鎖と長鎖のトリグリセライド混合物からなる。例えば、少なくとも20重量%の脂質源が中鎖トリグリセライド類からなる。より好ましくは、脂質源は全エネルギーが約10%以下の必須脂肪酸からなり、更には5%以下の必須脂肪酸からなる。脂質源は、約38%～約45%のエネルギーを供することが好ましく、例えば約40%～約42%のエネルギーを供する。炭水化物源は、約35%～約55%のエネルギーを供することが好ましく、例えば約40%～約45%のエネルギーを供する。好ましい炭水化物源としては、マルトデキストリン、トウモロコシ澱粉またはショウガース、あるいはこれらの混合物が挙げられる。

【0011】腸溶性の栄養補給組成物は、低レベルのナトリウムを含有することが好ましく、例えば約300mg/1～約600mg/1のナトリウムを含有する。腸

溶性の栄養補給組成物は、約800kcal/1～約1200kcal/1のエネルギー含量を有することが好ましく、例えば約1000kcal/1のエネルギー含量を有する。【0012】他の態様において、本発明は、i) TGF- $\beta$ 2を豊富に含むカゼイン；ii) 約35%～約50%のエネルギーを供する脂質源；およびiii) 炭水化物源から構成される腸溶性の栄養補給組成物を患者に投与することからなる炎症状態にある胃腸管の治療または予防方法を提供することにある。

【0013】好ましくは、腸溶性の栄養補給組成物が唯一の栄養源として投与される。しかし、食物補給剤として上記組成物を使用することも可能である。胃腸管の炎症疾患としてはクローン病を挙げることができる。本発明が適用される患者は、好ましくは、初めて治療を受ける者か、または胃腸管の炎症疾患の治療が約1年以上より好ましくは約2年以上施されたことのない患者が挙げられる。

## 【0014】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態を図面を参照しながら説明するが、単に例示に過ぎない。本明細書において、腸溶性の栄養補給組成物という用語は、例えば経口または経鼻胃経路を経由して患者に投与することによって、胃腸管から患者に栄養を供給する組成物を意味する。腸溶性の栄養補給組成物は、TGF- $\beta$ 2が豊富なカゼイン；組成物のエネルギーの約35%～約50%を供給する脂質源；および炭水化物源から構成される。この組成物は、胃腸管の炎症を患っている例えば子供、青少年、成人の治療または予防に使用することができる。

【0015】カゼインは、例えば参考文献として一緒に挙げるヨーロッパ特許出願公開第0313515号明細書および米国特許第5,461,033号明細書に記載されているような公知の技術によって製造される。カゼインにはその1g当たり約1.2μg～約2.0μgのTGF- $\beta$ 2を含有することが好ましく、約1.6μgのTGF- $\beta$ 2を含有することがより好ましい。さらに、カゼインは組成物のエネルギーの約10%～約14.5%を供給することが好ましい。例えば、蛋白質源は組成物のエネルギーの約14%を供給する。これらのレベルでは、カゼインは組成物100g当たり乾燥基準で約10μg～約40μgのTGF- $\beta$ 2を供給する。より好ましくは、カゼインは組成物100g当たり乾燥基準で約20μg～約35μgのTGF- $\beta$ 2を供給する。カゼインは遊離の形態でもあるいは例えばナトリウムのような塩の形態でもよい。

【0016】カゼイン以外の他の蛋白質源も所望ならば組成物に含有させることができる。これらの追加の蛋白質源としては、例えばミルク蛋白、ホエー蛋白、大豆蛋白、米蛋白、エンドウ豆蛋白、エン麦蛋白またはこれらの混合物から選択される。これらの追加の蛋白質源の形

態は必要に応じて選択される。また、遊離のアミノ酸を含有させることもできる。

【0017】炭水化物源は、組成物のエネルギーの約35%～約55%を供給する。例えば、炭水化物源は組成物のエネルギーの約45%を供給することができる。マルトデキストリン、トウモロコシ澱粉またはシュクロース、あるいはこれらの混合物を含む幾つかの炭水化物源を用いることができる。好ましくはラクトースを組成物に含まないことである。

【0018】脂質源は、中鎖トリグリセライド類(MCT)と長鎖トリグリセライド類(LCT)の混合物を含有する。脂質源は、組成物のエネルギーの約35%～約50%を供給することが好ましい。例えば、脂質源は組成物のエネルギーの約42%を供給することができる。脂質の概要は低レベルの必須脂肪酸( $\omega$ -3と $\omega$ -6脂肪酸)を含有することができ、これらの高度不飽和脂肪酸は脂質源の全エネルギーの約10%以下を供給することが好ましい。例えば、これらの高度不飽和脂肪酸は脂質源の全エネルギーの約4%以下の全エネルギーを供給することができる。これらの高度不飽和脂肪酸のレベルを低減させることは、過酸化の反応性が低下するものと考えられ、炎症病の治療に有益である。

【0019】脂質源は、少なくとも約30重量%～約70重量%の中鎖トリグリセライド類を含有することが好ましい。例えば、中鎖トリグリセライド類は脂質源の約50重量%～約60重量%を構成する。長鎖トリグリセライド類を適度に含有させることによる吸収性-許容性の利益に加えて、低含量の $\omega$ -6脂肪酸による免疫抑制が組成物にあるとはあまり考えられない。好適な長鎖トリグリセライド類源としては、カノラ油、大豆油、乳脂肪、コーン油およびレシチンが挙げられる。分留したココナッツ油は好適な中鎖トリグリセライド類源の1つである。腸溶性組成物を構成する脂質の概要は、高度不飽和脂肪酸の $\omega$ -6( $n$ -6)と $\omega$ -3( $n$ -3)の比が約4:1～約10:1の範囲にあるよう調整することが好ましい。例えば、 $n$ -6と $n$ -3の脂肪酸の比を約6:1～約9:1の範囲とすることができます。

【0020】腸溶性組成物は、完全なビタミンとミネラルのプロフィルを包含することが好ましい。腸溶性組成物は $\beta$ -カロチン源を含有してもよい。 $\beta$ -カロチンは、以前ただビタミンAの前駆体としてみなされてきたが、抗酸化特性を有する重要な栄養素である。例えば、組成物中には約0.5～約2.0mg/1000calの $\beta$ -

カロチンを含有することができる。この $\beta$ -カロチン量は患者の血漿 $\beta$ -カロチン濃度を維持するに充分である。

【0021】腸溶性組成物は、ナトリウムを低減した濃度で、例えば約300mg/l～約400mg/lの濃度で含有することが好ましい。特に、ナトリウム濃度を約350mg/lとすることができる。腎臓機能に対する腎溶質負荷を不当に課すことがないよう、要求に合致させた濃度で残余の電解質類を存在させてもよい。例えば、カルシウムを約1180～約1300mg/lの範囲で存在させることが好ましく、また塩化物を約680～約800mg/lの範囲で存在させることが好ましい。

【0022】腸溶性組成物の形態としては、溶解性粉末、液状濃縮物、即使用可能な調剤が挙げられる。即使用可能な調剤が特に好ましい。経鼻胃管からまたはこれを患者に飲み込ませることによって、組成物を患者に供給することができる。また、各種の香料、纖維および他の添加物を存在させてもよい。腸溶性組成物は、胃腸管の炎症疾患、特にクローゼン病の治療または予防に使用される。腸溶性組成物は、治療期間中唯一の栄養源を形成してもよく、あるいは他の食物源と共に補給することができる。また、胃腸管の炎症疾患の予防においては、腸溶性組成物を通常の食物源に対する補給剤の形態で使用することもできる。

【0023】炎症疾患の治療または予防には、患者に摂取される腸溶性組成物の必要量は、病気の危険度や症状の程度、患者の年齢、腸溶性組成物が唯一の栄養源であるかどうか等の要因に応じて変化するであろう。しかし、必要量は開業医によって容易に設定することができ、一般に約25kcal～約45kcal/kg(体重)・日の範囲にあるであろう。例えば、約25kcal～約45kcal/kg(体重)・日の腸溶性組成物が患者に投与される。必要量を満たすべく腸溶性組成物を一日に例えば2～5回といった複数回服用してもよく、あるいは1回服用してもよい。

【0024】

【実施例】

実施例1

下記の表1に示す構成要素からなる栄養補給組成物を調製した。

【表1】

構成要素	単位	100Kcal当たり	100g当たり
全エネルギー	Kcal	100	489
全脂肪	g	4.71	23.0
摂取脂肪の全エネルギー	%	42	-
全蛋白(カゼイン)	g	3.58	17.5
摂取蛋白の全エネルギー	%	14	-
全炭水化物	g	11.0	54.0
摂取炭水化物の全エネルギー	%	44	-
ミネラル(灰分)	g	0.51	2.5
ナトリウム	mg	35	170
カリウム	mg	123	600
塩化物	mg	75	365
カルシウム	mg	91	445
リン	mg	61	300
マグネシウム	mg	20	100
含有するビタミン			
ビタミンA	IU	250	1200
ビタミンD	IU	20	98
ビタミンE	IU	1.5	7.3
ビタミンK <sub>1</sub>	μg	4.0	20
ビタミンC	mg	8.0	39
ビタミンB <sub>1</sub>	mg	0.080	0.39
ビタミンB <sub>2</sub>	mg	0.13	0.64
ナイアシン	mg	1.0	4.9
ビタミンB <sub>6</sub>	mg	0.10	0.49
葉酸	μg	20	98
パントテン酸	mg	0.50	2.4
ビタミンB <sub>12</sub>	μg	0.40	2.0
ビオチン	μg	15	73

【0025】脂質源の構成成分を下記の表2に示す。

【表2】

脂質成分	脂質 (重量%)	組成物のエネルギー (%)
MCT	55.6	23
トウモロコシ油	26.1	11
ミルク脂肪	13.9	6
大豆レシチン	4.4	2
合計	100	42
短鎖脂肪酸類	14.4	26
モノ不飽和 脂肪酸類	5.4	11
高度不飽和 脂肪酸類	2.8	5
必須脂肪酸類	2.8	
リノレン酸	2.5	4.6
リノレン	0.3	0.5

脂質源のω-6とω-3の比は約9:1であり、コレステロール含量は固形分100g当たり約32.4mgである。

#### 【0026】実施例2

患者： 5才～19才の男女11人の子供が研究のために募集される。全ての子供はクローニ病を患っていると診断され、その診断は生体組織学かX線写真の判読また

は双方の併用によって確認された。胃腸管の重大な狭窄を有する子供あるいは狭窄の前に拡大の症状を有する子供は除かれる。子供は2つのグループに分けられる。グループ1は、以前治療を受けたことがないか、あるいは受けてもここ2年は治療を受けてないクローニ病を患っている5人の子供からなる。グループ2は、クローニ病が再発しているが、5ASA(5-アミノ-2-ヒドロ

キシ安息香酸)誘導体を除いてここ2年は治療を受けてない6人の子供からなる。

【0027】測定法：研究開始の1週間前に、各子供に対する成長データ、学校の出席率および思春期のステイタスを決定する。また、エネルギー摂取および含量の食事評価が行われる。開始1日前に、C反応性蛋白質を含む病気の血漿指示物質、赤血球沈降速度(ESR)、血小板の数、血漿アルブミン、亜鉛血漿濃度および銅血漿濃度を測定する。2週間、2ヶ月、4ヶ月、12ヶ月後に再び同じ指示物質を測定する。さらに、赤血球細胞中の銅-亜鉛超酸化物ディスマターゼの濃度を測定するために、開始1日前と2ヶ月後に1.5mlの血液を採取する。小腸における病気の箇所を調査するために、グループ1の子供全員にバリウム粉末を与えてレントゲン撮影を行う。グループ2の子供全員にも、病気の箇所を調査するためにレントゲン撮影を行った。

【0028】治療から8ヶ月後に全ての子供は内視鏡検査を受ける。検査を受けた腸の各領域、すなわち末端回腸、盲腸、下行結腸、逆結腸、上行結腸、S字状結腸および直腸に得点0～3を割り当てる(0=正常、1=軽い炎症、2=並の炎症、3=激しい炎症)。また、生体組織片を検査した各箇所に生体組織学的得点0～3を割り当てる(0=正常、1=軽い炎症、2=並の炎症、3=激しい炎症)。

【0029】研究開始時と8週間後に免疫学的評価がなされる。測定された免疫学的パラメータは、i) 血漿中の表皮成長因子、ii) 腫瘍壞死因子および便中の好中球エラスター、iii) 腫瘍壞死因子：組織中のIFN- $\gamma$ 、IL1- $\beta$ 、IL2、IL5、IL8およびIL10(粘膜の生体組織片検査による)である。また、pS2およびhspペプチドの存在を切片上ハイブリッド法により決定する。表皮成長因子を測定するために、治療から2週間後にまた血液検体を抜き取る。さらに、各患者に対して臨床治療の病気活性について修正されたロイド・スチル指数を決定する(Lloyd-Still等；1979；Dig. Dis. Sci.；24:620～24)。いずれの病気活性についても最高得点60点が得られることはない。

【0030】治療：実施例1の栄養補給組成物が、研究対象の各々の子供に唯一の栄養源として8週間にわたって与えられる。8週間経過後、各々の子供は食物の再導入期間を4週間にわたって受ける。小児科栄養士の管理下に栄養補給組成物の投与が行われ、患者の希望に応じて経口または経鼻胃管によって投与される。馴致性、嗜好性および体重増加に基づいて、栄養補給組成物の摂取が調整される。

【0031】結果：

内視鏡評価、主な初期症状のある箇所および経過

【表3】

グループ	患者	器 官	開始時の 内視鏡評価	8週間後の 内視鏡評価
1	1	末端回腸	3	1
	2	末端回腸	2	2
		結腸	2	1
	3	末端回腸	2	1
		盲腸	0	1
	4	末端回腸	3	2
		盲腸	2	1
		上行結腸	2	0
	5	直腸	1	1
2	1	末端回腸	2	0
	2	末端回腸	3	観察未完了
		横行結腸	3	
		S字状結腸	1	
	3	末端回腸	2	0
		直腸	0	1
	4	横行結腸	1	1
	5	盲腸	3	観察未完了 盲腸の腫瘍
		上行結腸	3	
		横行結腸	2	
		下行結腸	2	
	6	末端回腸	2	1
		下行結腸	1	0
		S字状結腸	1	0

観察が完了しなかった患者は別にして、一般に全ての患者は内視鏡評価が改善した。

【0032】

【表4】

グループ	患者	主な初期症候箇所	経 過
1	1	末端回腸	2ヶ月、4ヶ月で完治
	2	末端回腸、結腸	2ヶ月、4ヶ月で完治
	3	末端回腸、盲腸	2ヶ月、4ヶ月で完治
	4	末端回腸、盲腸	2ヶ月、4ヶ月で完治； 8ヶ月後に再発
	5	直腸	2ヶ月、4ヶ月で完治
2	1	末端回腸	2ヶ月、4ヶ月で完治
	2	末端回腸、結腸	完癒せず、盲腸の腫瘍
	3	末端回腸	2ヶ月、4ヶ月で完治
	4	横行結腸	2ヶ月、4ヶ月で完治
	5	結腸、盲腸	完癒せず、重度の結腸症
	6	末端回腸、結腸	2ヶ月で完治、 4ヶ月後に再発

殆どの場合、特に以前治療を受けたことのない患者に対

して、治療は病状の回復をもたらす効果があったという

結果を示す。しかも、再発の割合は低い。

【0033】トレランスおよびエネルギー摂取：治療前に、4人の患者は必要エネルギーの75～100%を消費し、3人の患者は必要エネルギーの50～75%を消費し、3人の患者は必要エネルギーの50%以下を消費し、そして1人は測定しなかった。治療（開始）から2週間後に、6人の患者は必要エネルギーの100%を消費し、3人の患者は必要エネルギーの90～100%を消費し、そして2人の患者は必要エネルギーの90%以下を消費した。その結果、治療はエネルギー消費の面で有益な向上をもたらす。治療から2週間後に、患者7人は栄養補給組成物に充分許容することができ、患者2人は栄養補給組成物をかなり許容することができ、1人の患者だけは栄養補給組成物に殆ど許容できない。

【0034】臨床治療の病気活性についてロイド・スチル指数：患者のロイド・スチル指数を図1aおよび1bに示す。グループ1の患者全員は実質的にロイド・スチル指数が改善される。グループ2の患者は一般的にロイド・スチル指数が改善されるが、その程度は劣る。赤血球沈降速度（ESR）：患者のESRを図2aおよび2bに示す。患者は一般的に治療後にESRが改善される。

【0035】血漿アルブミン：患者の血漿アルブミンレベルを図3aおよび3bに示す。グループ1の患者で

は治療により血漿アルブミンレベルが向上する。グループ2の患者では、血漿アルブミンレベルが実質的に一定であるかあるいは治療により向上する。血漿アルブミンレベルの向上は炎症の軽減を示す強力なマーカーであるので、グループ1の患者は炎症が軽減したものとして特徴づけられる。

【0036】免疫学的評価：観察が完了した患者8人のIL1- $\beta$ レベルを図4に示す。7人の患者は治療後にIL1- $\beta$ レベルが低下し、1人の患者はレベルがほんの僅か上昇した。IL1- $\beta$ レベルの上昇は炎症の強力なマーカーであり、それ故にレベルの低下は炎症反応の低下した規制を表す強力な指示である。したがって、殆どの患者は炎症反応が有意義に低下した。

#### 【図面の簡単な説明】

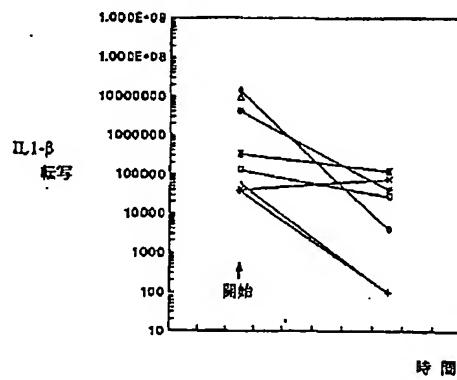
【図1】aおよびbは、2つのグループの患者の治療期間（観察期間）に対するロイド・スチル指数（LSI）のプロットを示す。

【図2】aおよびbは、2つのグループの患者の治療期間に対する赤血球沈降速度（ESR）のプロットを示す。

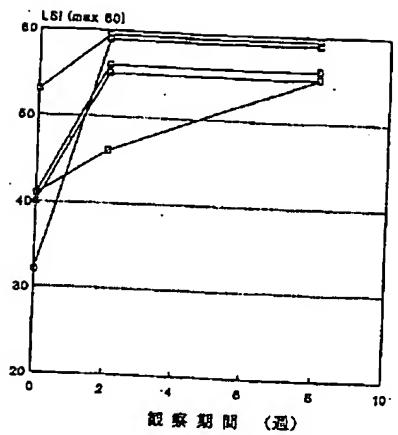
【図3】aおよびbは、2つのグループの患者の治療期間に対する血漿アルブミンレベルのプロットを示す。

【図4】図4は治療期間に対するIL1- $\beta$ 転写のプロットを示す。

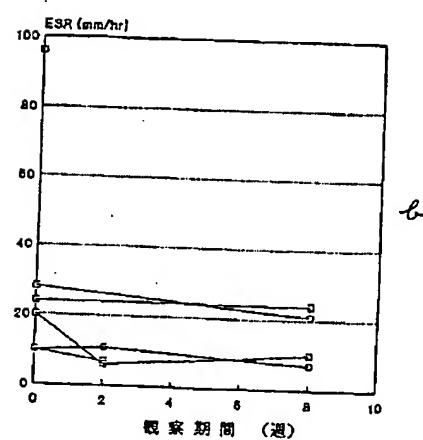
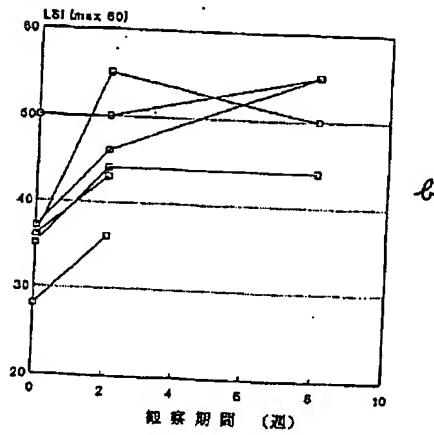
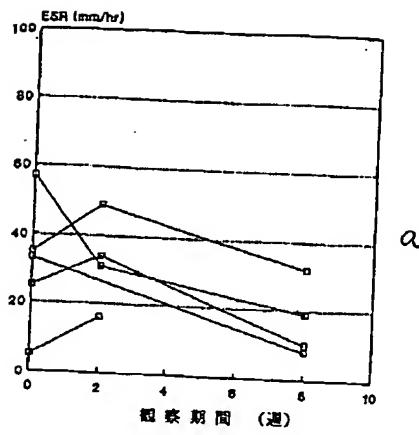
【図4】



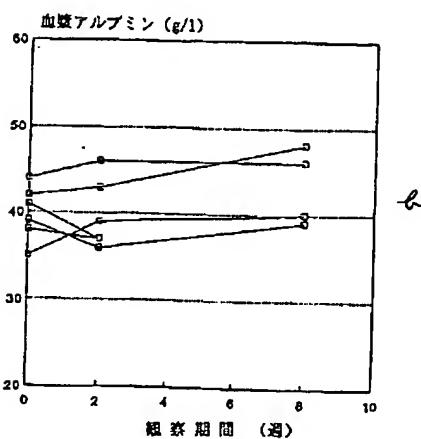
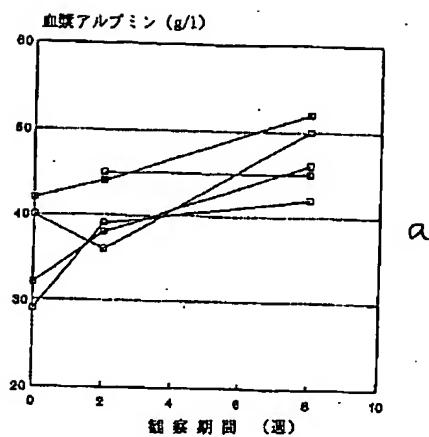
【図1】



【図2】



【図3】




---

フロントページの続き

(72)発明者 エチアンヌ グラッセ  
 フランス国 エフ - ブローニュ -  
 ピヤンクール 92100, パサージュ デ  
 ザンファン ドュ パラディス 54